

# ЛЕКЦИИ

Д.А. Рождественский

## ПРЕПАРАТЫ ГОРМОНОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ И ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА.

Витебский государственный медицинский университет

*В лекции представлены современные данные по механизмам действия, фармакологическим эффектам, показаниям для применения и нежелательным эффектам препаратов инсулина и пероральных сахаропонижающих средств.*

Поджелудочная железа сочетает функции как эндокринной, так и экзокринной железы. Экзокринная функция заклю-

чается в выработке пищеварительного сока, который выделяется в двенадцатиперстную кишку и содержит сумму ферментов, необходимых для переваривания белков (трипсин, химотрипсин, коллагеназа, элластаза и др.), жиров (фосфолипаза, триглицеридлипаза, холестеролэстераза), углеводов ( $\alpha$ -амилаза, сахараза, мальтаза, галактаза) и нуклеиновых кислот (эндо-нуклеазы, ДНК-азы, РНК-азы).

Эндокринную функцию поджелудочной железы выполняют особые скопления эндокринных клеток – островки Лангерганса. В ткани железы располагается около 1 млн. островков. Островки содержат клетки 4 типов, которые вырабатывают по крайней мере 5 видов гормонов (см. таблицу 1).

**Таблица 1. Гормоны, продуцируемые поджелудочной железой и их функция.**

Тип клеток	Гормон	Функция
$\alpha$ -клетки	Глюкагон	Усиление гликогенолиза и липолиза.
$\beta$ -клетки	Инсулин Амилин	Усиление гликолиза, синтеза гликогена, белка, липидов; торможение гликогенолиза и липолиза. Торможение захвата глюкозы $\beta$ -клетками, секреции инсулина, конверсия проинсулина в инсулин
$\delta$ -клетки	Соматостатин	Торможение секреции инсулина, глюкагона, СТГ, гастрина, соляной кислоты
PP-клетки	Панкреатический пептид	Торможение секреции инсулина, пепсина, соляной кислоты.

**Недостаточность эндокринной функции поджелудочной железы.** Наиболее важной патологией с клинической точки зрения является сахарный диабет.

Сахарный диабет – эндокринное заболевание, обусловленное абсолютной или относительной недостаточностью инсулина, которая приводит к нарушению всех видов обмена веществ, поражению сосудов (ангиопатии) и нервов (нейропатии). Под абсолютной инсулиновой недостаточностью понимают снижение секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы, тогда как под относительной – понижение чувствительности к инсулину периферических тканей на фоне нормальной или даже повышенной секреции инсулина.

Согласно современной клинической классификации различают 2 основных типа заболевания:

- Инсулинзависимый сахарный диабет (ИЗСД или диабет I типа);
- Инсулиннезависимый сахарный диабет (ИНСД или диабет II типа).

Особенности каждого из этих типов диабета представлены в таблице 2.

### Классификация противодиабетических средств:

- Средства заместительной терапии:
  1. Препараты инсулина.
  2. Модифицированные инсулины: *лизпроинсулин, инсулин аспарт, гларгининсулин.*
- II. Средства, стимулирующие секрецию инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы (секретагоги):
  1. Производные сульфонилмочевины:
 

А I поколения: *карбутамид, толбутамид;*

- В II поколения: *глибенкламид, гликвидон, глипизид*;
- С III поколения: *глимеирид*.
2. Производные бензойной кислоты: *репаглинид, натеглинид*
- III. Средства, повышающие чувствительность периферических тканей к инсулину (периферические сенситайзеры):
1. Производные бигуанида: *метформин*.

2. Производные тиазолидиндиона: *пиоглитазон, розиглитазон*.
- IV. Средства, снижающие абсорбцию углеводов в кишечнике:
1. Ингибиторы  $\alpha$ -глюкозидаз: *акарбоза, воглибоза*;
2. Производные смол: *гуарем*.

Таблица 2. Сравнительная характеристика типов сахарного диабета.

Критерий	ИЗСД	ИНСД
Дебют заболевания	моложе 30 лет	старше 30 лет
Семейный характер заболевания	редко	часто
Связь с генами HLA	четкая	возможна?
Другие аутоиммунные заболевания	иногда возможны	отсутствуют
Вес пациента	нормальный или понижен	избыточный
Недостаточность инсулина	абсолютная	относительная
Кетоацидоз	часто	редко
Потребность лечения инсулином	обязательна у всех	у отдельных лиц
Распространенность в популяции	0,5%	5%

**Инсулин (Insuline).** Инсулин человека – небольшой белок с  $M_r=5.808$  Да, состоит из 51 аминокислоты. Инсулин образуется в  $\beta$ -клетках поджелудочной железы в виде препроинсулина, который содержит 110 аминокислот. После выхода из эндоплазматической сети от молекулы отщепляется N-концевой сигнальный пептид из 24 аминокислот и образуется проинсулин. В комплексе Гольджи путем протеолиза из середины молекулы проинсулина удаляются 4 основные аминокислоты и C-пептид из 31 аминокислоты. В итоге, образуется 2 цепи инсулина – А-цепь из 21 аминокислоты (содержит дисульфидную связь) и В-цепь из 30 аминокислот. Между собой А и В цепи соединяются 2 дисульфидными связями. В дальнейшем в секреторных гранулах  $\beta$ -клеток инсулин депонируется в виде кристаллов, состоящих из 2 атомов цинка и 6 молекул инсулина. В целом поджелудочная железа человека содержит до 8 мг инсулина, что примерно соответствует 200 ЕД инсулина.

**Секреция инсулина.**  $\beta$ -клетки поджелудочной железы содержат в своей мембране большое количество  $K^+$ -каналов, которые находятся в открытом состоянии и обеспечивают постоянный выход ионов

калия из клетки и гиперполяризацию ее мембраны.

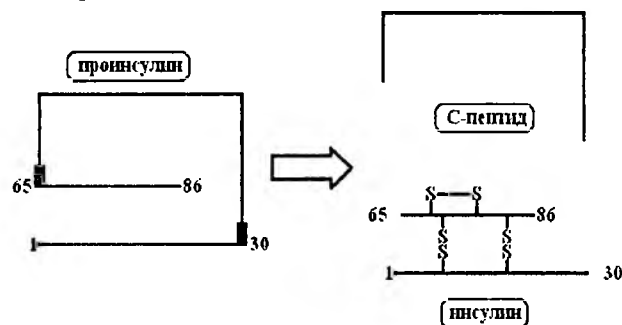
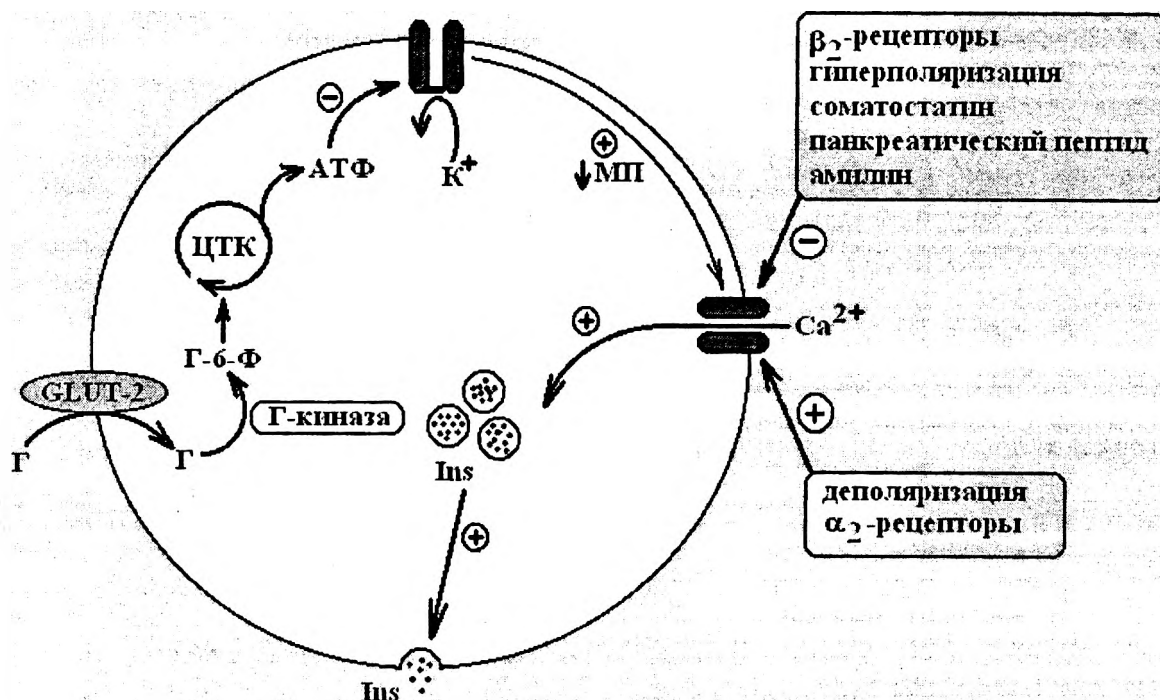


Схема 1. Образование инсулина. В процессе протеолиза от проинсулина отщепляется видоспецифичный C-пептид и 4 основные аминокислоты (показаны столбиками).

Основным стимулятором секреции инсулина является глюкоза (см. рис. 2). При повышении концентрации глюкозы более 5 ммоль/л она при помощи переносчика GLUT-2 поступает внутрь  $\beta$ -клеток и подвергается фосфорилированию ферментом глюкокиназой. Глюкокиназа – особый фермент, который содержится только в клетках печени и поджелудочной железы, он имеет относительно низкое сродство к глюкозе ( $K_m \approx 10-20$  мМ), поэтому фосфорилирует глюкозу только в том случае, если ее концентрация достаточно высока. В остальных клетках нашего организма фосфорилирование глюкозы осуществляется

гексокиназой – ферментом, который имеет высокое сродство к глюкозе ( $K_m \approx 1-2$  мМ)

и активируется даже небольшим количеством глюкозы.



**Схема 2. Регуляция секреции инсулина.** Г – глюкоза, GLUT-2 – глюкозный транспортер, Г-киназа – глюкокиназа, обеспечивающая фосфорилирование глюкозы до глюкозо-6-фосфата (Г-6-Ф), который включается в ЦТК с образованием в итоге АТФ. Молекулы АТФ блокируют калиевые каналы мембраны  $\beta$ -клеток и гиперполяризующий ток калия прекращается, а мембранный потенциал понижается. Уменьшение мембранного потенциала способствует открытию кальциевых каналов, поступлению ионов кальция в клетку и секреции инсулина (Ins).

После фосфорилирования глюкозы в  $\beta$ -клетках она включается в ЦТК и обеспечивает синтез молекул АТФ, которые соединяются со специальными рецепторами внутренней поверхности калиевого канала и закрывают его. В итоге, ток ионов калия из клетки прекращается и развивается небольшая деполяризация мембраны, которая приводит к открытию  $Ca^{2+}$ -каналов. Ионы кальция поступают в клетку и выполняют роль стимулятора секреции приводя к выбросу инсулина в кровь.

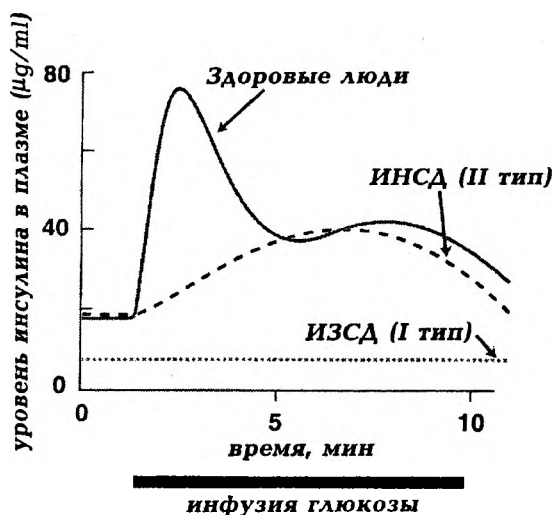
После того, как под влиянием инсулина уровень глюкозы понизится, активность переносчика GLUT-2 падает и транспорт глюкозы в  $\beta$ -клетки прекращается, уровень глюкозы в цитоплазме клетки также понижается. Глюкокиназа не может провести фосфорилирование глюкозы и синтез АТФ в  $\beta$ -клетках ослабевает, калиевые каналы освобождаются от молекул АТФ и вновь открываются, что приводит к возобновлению тока ионов калия из клетки и гиперполяризации ее мембраны. Секреция инсулина падает.

$\beta$ -клетки поджелудочной железы постоянно высвобождают небольшое количество инсулина (даже при низком уровне глюкозы в крови) – это так называемая «базальная секреция», которая составляет 1 ЕД/час. После приема пищи секреция инсулина нарастает одновременно с уровнем гликемии (уровнем глюкозы в крови) и составляет 4-6 ЕД/ч – это так называемая постпрандиальная секреция инсулина. В постпрандиальной секреции различают 2 фазы – раннюю и позднюю (см. рис. 3). У пациентов с ИЗСД отсутствуют обе фазы секреции инсулина, тогда как у больных ИНСД вторая фаза сохраняется, но становится более сглаженной.

#### Метаболизм и деградация инсулина.

Период полужизни инсулина после его выделения в кровь составляет всего 5-6 минут. Основными органами, где происходит разрушение инсулина являются печень, почки и скелетные мышцы. Деградация инсулина происходит под влиянием инсулиназы (расщепляет дисульфидные связи) и дигидропептидазы II типа (ангио-

тензинпревращающий фермент, который расщепляет В-цепь инсулина).



**Схема 3. Постпрандиальная секреция инсулина у человека.** У здорового человека в секреции инсулина имеется ранняя фаза и поздняя фаза. У лиц, которые страдают ИНСД сохраняется только поздняя фаза, а у пациентов с ИЗСД выпадают обе фазы.

Поскольку кровь от поджелудочной железы по системе воротной вены поступает в печень, то 50-60% инсулина так и не достигают органов-мишеней и подвергаются разрушению при первом прохождении через гепатоциты, оставшиеся 35-40% инсулина элиминируются почками. У пациентов с диабетом, которые получают подкожные инъекции инсулина его элиминация носит нефизиологический характер: более 50-60% инсулина элиминируется почками и только 35-40% печенью.

Механизм действия инсулина. Инсулин действует на трансмембранные инсулиновые рецепторы, расположенные на поверхности тканей мишеней (скелетные мышцы, печень, жировая ткань) и активирует эти рецепторы.

Инсулиновый рецептор содержит 2 субъединицы:  $\alpha$ -субъединицу, которая расположена с внешней стороны мембраны и  $\beta$ -субъединицу, которая прошивает мембрану насквозь. При связывании инсулина с рецепторами происходит их активация, при этом молекулы рецепторов объединяются попарно и приобретают тирозинкиназную активность (т.е. способность фосфорилировать остатки тирозина в молекулах ряда белков). Активированный рецептор подвергается аутофосфорилиро-

ванию и в результате его тирозинкиназная активность усиливается в десятки раз. В дальнейшем сигнал с рецептора передается двумя путями:

- Немедленный ответ (развивается через несколько минут). Связан с фосфорилированием остатков тирозина в белке IRS-2, который активирует фосфатидилинозитол-3-киназу (PI-3 киназа). Под влиянием этой киназы молекулы фосфатидилинозитол бифосфата ( $PIP_2$ ) фосфорилируются до фосфатидилинозитол трифосфата ( $PIP_3$ ).  $PIP_3$  активирует ряд протеинкиназ, которые влияют на:

- ⇒ активность трансмембранных транспортеров питательных веществ;
- ⇒ активность внутриклеточных ферментов метаболизма углеводов и жиров;
- ⇒ транскрипцию в ядре клетки ряда генов.

- Замедленный ответ (развивается через несколько часов). Обусловлен фосфорилированием остатков тирозина в молекуле IRS-1, которая стимулирует митоген-активируемые протеинкиназы (МАРК) и запускает процесс роста клеток и синтеза ДНК.

#### Физиологические эффекты инсулина.

Основным эффектом инсулина является его влияние на транспорт глюкозы в клетки. Через мембрану клеток глюкоза проникает путем облегченного транспорта за счет специальных переносчиков — транспортеров глюкозы GLUT. Различают 5 видов этих транспортеров, которые могут быть объединены в 3 семейства:

- GLUT-1,3,5 — транспортеры глюкозы в инсулиннезависимые ткани. Для работы этих транспортеров не требуется инсулин. Они имеют крайне высокое сродство к глюкозе ( $K_m \approx 1-2$  мМ) и обеспечивают транспорт глюкозы в эритроциты, нейроны мозга, эпителий кишечника и почек, плаценту.
- GLUT-2 — транспортер глюкозы в инсулинрегулирующие ткани. Он также не требует для своей работы инсулина и активируется только при высоких концентрациях глюкозы, так как имеет к ней крайне низкое сродство ( $K_m \approx 15$ -

20 мМ). Обеспечивает транспорт глюкозы в клетки поджелудочной железы и печени (т.е. в те ткани, где идет синтез и деградация инсулина). Он принимает участие в регуляции секреции инсулина при повышении уровня глюкозы.

- GLUT-4 – транспортер глюкозы в инсулинзависимые ткани. Этот транспортер имеет промежуточное сродство к глюкозе ( $K_m \approx 5$  мМ), но в присутствии инсулина его сродство к глюкозе резко повышается и он обеспечивает захват

глюкозы клетками мышц, адипоцитами, печени.

Под влиянием инсулина происходит перемещение молекул GLUT-4 из цитоплазмы клетки в ее мембрану (увеличивается количество молекул переносчика в мембране), повышается сродство переносчика к глюкозе и она поступает внутрь клетки. В итоге, концентрация глюкозы в крови понижается, а в клетке возрастает.

В таблице 3 представлено влияние инсулина на обмен веществ в инсулинзависимых тканях (печени, скелетных мышцах, жировой ткани).

**Таблица 3. Влияние инсулина на обмен веществ в органах мишенях.**

Орган	Мембранный эффект	Внутриклеточный эффект
Печень	↑ транспорта глюкозы в клетку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ гликогенолиза (угнетает гликогенфосфорилазу);</li> <li>• ↑ синтеза гликогена (активирует глюкокиназу и гликогенсинтетазу);</li> <li>• ↓ глюконеогенез из аминокислот и глицерина (угнетает фосфоенолпируват карбоксикиназу)</li> <li>• ↑ гликолиз (активирует гексокиназу, которая фосфорилирует глюкозу и способствует ее удержанию в клетке, повышает активность фосфофруктокиназы и пируваткиназы).</li> </ul>
		<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ превращение жирных кислот в кетокислоты и синтез кетонных тел (ацетоуксусной и β-оксимасляной кислот, ацетона).</li> <li>• ↑ синтез триглицеридов и ЛПОНП (транспортная форма липидов).</li> </ul>
	↑ захват $K^+$ и $PO_4^{3-}$	
Мышцы	↑ транспорта глюкозы в клетку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↓ гликогенолиза (угнетает гликогенфосфорилазу);</li> <li>• ↑ синтеза гликогена (активирует глюкокиназу и гликогенсинтетазу).</li> </ul>
	↑ транспорта аминокислот в клетку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ рибосомальный синтез белков;</li> <li>• ↑ синтез ДНК и РНК.</li> </ul>
Жировая ткань	↑ транспорта глюкозы в клетку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ гликолиз с образованием диоксиацетонфосфата, необходимого для синтеза глицерина</li> </ul>
	↑ транспорта жирных кислот в клетку	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ↑ липогенез и синтез триглицеридов из глицеролфосфата и жирных кислот (активирует ацетил-КоА- карбоксилазу);</li> <li>• ↑ активность липопротеидлипазы (высвобождение триглицеридов из липопротеинов).</li> </ul>

В целом для инсулина характерно анаболическое действие на процессы обмена белков, жиров и углеводов (т.е. усиление синтетических реакций) и антикатаболические эффекты (торможение распада гликогена и липидов).

Терапевтические эффекты инсулина  
при сахарном диабете связаны с тем, что инсулин нормализует транспорт глюкозы в клетку и устраняет все проявления диабета (таблица 4).

**Таблица 4. Терапевтические эффекты инсулина.**

<b>Проявления диабета</b>	<b>Действие инсулина</b>
<b>Гипергликемия</b> – обусловлена нарушением транспорта глюкозы в клетку и ее накоплением в крови.	Нормализует транспорт глюкозы в клетку и ее внутриклеточное фосфорилирование, что способствует удержанию глюкозы в клетке. Уровень гликемии понижается.
<b>Полиурия.</b> Во время фильтрации в почках глюкоза выделяется в мочу и если ее уровень превышает возможность переносчиков в канальцах нефрона реабсорбировать глюкозу, ее излишек начинает выделяться с мочой. Повышается осмотическое давление мочи и это замедляет реабсорбцию воды – количество мочи резко увеличивается.	Инсулин нормализует уровень глюкозы в крови, выделение глюкозы в мочу снижается и переносчики полностью удаляют глюкозу из мочи. Осмотичность мочи падает и реабсорбция воды возвращается к норме. Диурез снижается.
<b>Полидипсия.</b> Потеря воды с мочой и увеличение уровня глюкозы в крови повышают осмотичность крови и активируют осморецепторы гипоталамуса, что проявляется возникновением жажды.	Нормализация диуреза обеспечивает сохранение жидкости в организме и осмотическое давление крови падает. Осморецепторы центра жажды в гипоталамусе не активны и потребление жидкости понижается.
<b>Полифагия.</b> Недостаток глюкозы в клетке приводит к дефициту субстратов для синтеза АТФ и возникновению чувства голода, несмотря на избыток глюкозы в крови («голод среди изобилия»).	Инсулин восстанавливает поступление глюкозы в клетку, синтез АТФ и нормализует аппетит.
<b>Похудание.</b> Недостаток субстратов для синтеза АТФ компенсаторно усиливает липолиз и $\beta$ -окисление жирных кислот, как альтернативный источник энергии.	Инсулин восстанавливает поступление глюкозы в клетку и синтез АТФ гликолитическим путем, уменьшает липолиз и активирует липогенез.
<b>Кетонемия.</b> Для обеспечения клеток организма субстратами для синтеза АТФ печень начинает синтезировать кетоновые тела из ацетилКоА, который высвободился в ходе $\beta$ -окисления жирных кислот.	Инсулин восстанавливает транспорт глюкозы в клетку и синтез АТФ гликолитическим путем, потребность в кетоновых телах устраняется и их синтез прекращается.
<b>Полинейропатии и ангиопатии.</b> Избыток глюкозы в крови приводит к активации инсулин-независимых путей ее метаболизма – глюкоза конвертируется в сорбитол (сорбитоловый шунт) и затем во фруктозу. Избыток сорбитола откладывается в тканях сосудов, нервов и хрусталика глаза.	Инсулином восстанавливается инсулин-зависимый метаболизм глюкозы и активность сорбитолового шунта падает.
<b>Пиодермия.</b> Избыток глюкозы в крови приводит к гликозилированию белков клеток иммунной системы (иммуноглобулинов, интерферона и лизоцима). Это нарушает нормальное протекание иммунных реакций	Инсулин нормализует уровень глюкозы и прекращает гликозилирование белков, которые участвуют в иммунном ответе.

**Характеристика препаратов инсулина.** В медицинской практике применяют 3 вида инсулинов – говяжий, свиной, человеческий. Инсулин быка отличается от инсулина человека всего 3 аминокислотами, тогда как инсулин свиньи – только одной аминокисло-

той. В связи с этим инсулин свиньи более гомологичен инсулину человека и менее антигенен, чем инсулин быка. В настоящее время во всех развитых странах не рекомендовано применять для лечения лиц больных диабетом говяжьего инсулина.

Таблица 5. Первичная структура инсулинов

Вид инсулина	А-цепь			В-цепь				
	8	10	21	28	29	30	31	32
Инсулин человека	Thr	Ile	Asn	Pro	Lys	Thr	-	-
Инсулин свиньи, зайца, собаки	Thr	Ile	Asn	Pro	Lys	Ala	-	-
Инсулин быка	Ala	Val	Asn	Pro	Lys	Ala	-	-
Лизпроинсулин	Thr	Ile	Asn	Lys	Pro	Thr	-	-
Аспаргининсулин	Thr	Ile	Asn	Asp	Lys	Thr	-	-
Гларгининсулин	Thr	Ile	Gly	Pro	Lys	Thr	Arg	Arg

Ксеногенные инсулины (говяжий, свиной) получают путем экстракции кислотнo-спиртовым методом практически тем же принципом, что был предложен более 80 лет назад Бантингом и Бестом в Торонто. Однако, процесс экстракции усовершенствован и выход инсулина составляет 0,1 г на 1000,0 г ткани поджелудочной железы. Полученный экстракт содержит первоначально 89-90% инсулина, остальное составляют примеси – проинсулин, глюкагон, соматостатин, панкреатический полипептид, ВИП. Эти примеси делают инсулин иммуногенным (вызывают образование антител к нему), снижают его эффективность. Основной вклад в иммуногенность вносит проинсулин, т.к. его молекула содержит С-пептид, видоспецифичный у каждого из животных.

Коммерческие препараты инсулина подвергаются дополнительной очистке. Различают 3 вида инсулинов по степени очистки:

- Кристаллизованные инсулины – очищают путем многократной рекристаллизации и растворения.
- Монопиковые инсулины – получают путем очистки кристаллизованных инсулинов методом гель-хроматографии. При этом инсулин выходит в виде трех пиков: А – содержит эндокринные и экзокринные пептиды; В – содержит проинсулин; С – содержит инсулин.
- Монокомпонентные инсулины – многократно хроматографированные инсулины, часто с применением ионообменной хроматографии и метода молекулярных сит.

В таблице 6 приведены критерии чистоты каждого из типов инсулина. В настоящее время необходимо стремиться к применению только свиных монокомпо-

нентных инсулинов, при невозможности применения инсулина человека.

Таблица 6. Критерии чистоты коммерческих препаратов инсулина.

Коммерческий препарат	Все примеси	Проинсулин
Кристаллизованный	> 1 %	> 0,025%
Монопиковый	0,1-1,0%	0,001-0,025%
Монокомпонентный	< 0,1%	< 0,001%

Инсулин человека в принципе можно производить 4 способами:

- Полным химическим синтезом;
- Экстракцией из поджелудочных желез человека;
- Полусинтетическим путем;
- Генноинженерным синтезом.

Первые 2 из перечисленных способов в настоящее время не применяются ввиду неэкономичности полного синтеза и недостатка сырья (поджелудочных желез человека) для массового получения инсулина вторым способом.

Полусинтетический инсулин получают из свиного путем ферментативной замены аминокислоты аланина в положении 30 В-цепи на треонин. В последующем полученный инсулин подвергается хроматографической очистке. Недостатком этого метода является зависимость производства инсулина от исходного сырья – свиного инсулина.

Генноинженерные инсулины получают в настоящее время по методам, которые разработаны тремя ведущими фармацевтическими корпорациями на рынке инсулиновых препаратов: *Elly Lilly*, *Novo Nordisk* и *Aventis*.

*Elly Lilly* – первая фирма, которая начала производство генноинженерного инсулина человека с 1987 г. Она работает с человеческим геном инсулина, который

внедрен в геном кишечной палочки (*E. coli*). Кишечная палочка осуществляет синтез проинсулина человека, который после ферментативного отщепления С-пептида превращается в инсулин.

*Novo Nordisk* – пользуется химерным (искусственным) геном «мини-проинсулина», т.е. такого инсулина в котором С-пептид значительно короче, чем у инсулина человека. Химерный ген помещен в клетки пекарских дрожжей, которые синтезируют проинсулин, после чего от него отщепляют мини-С-пептид.

*Aventis* производит инсулин человека, пользуясь геномом обезьяны макаки (*Macaca fascicularis*), ген которой идентичен гену инсулина человека. При помощи мРНК получают клоны ДНК этого гена и инкорпорируют его в клетки *E. coli*.

Активность препаратов инсулина выражают биологическими методами в

ЕД. За 1 ЕД принимают такое количество инсулина, которое снижает концентрацию глюкозы в крови у кролика натошак на 45 мг/дл или вызывает гипогликемические судороги у мышей. 1 ЕД инсулина утилизирует около 5,0 г глюкозы крови. 1 мг международного стандарта инсулина содержит 24 ЕД. Первые препараты содержали 1 ЕД в мл, современные коммерческие препараты инсулина выпускаются в виде 2 концентраций:

- U-40 – содержат 40 ЕД/мл. Такая концентрация используется при введении инсулина при помощи обычного шприца, а также у детей.
- U-100 – содержит 100 ЕД/мл. Такая концентрация используется при введении инсулина с помощью шприца-ручки.

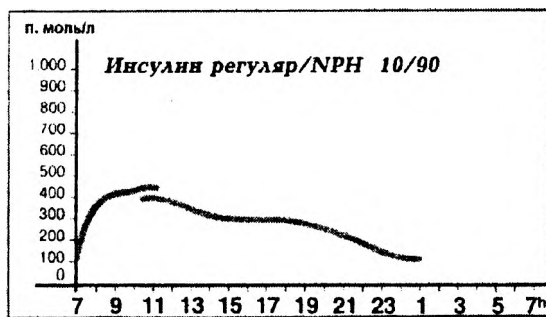
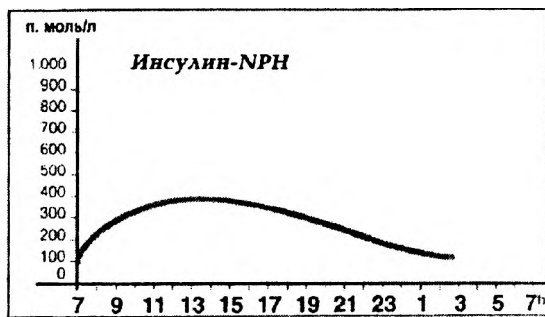


Схема 4. Профили действия простых и комбинированных препаратов инсулина

**Номенклатура препаратов инсулина.** В зависимости от длительности действия препараты инсулина разделяют на несколько групп:

1. Инсулины короткого действия (простые инсулины);
2. Продленные инсулины (инсулины средней длительности действия);
3. Инсулины длительного действия;

4. Смешанные инсулины (готовые смеси инсулинов короткого и продленного действия).

#### Инсулины короткого действия.

Представляют собой раствор чистого инсулина или инсулина с небольшим количеством ионизированного цинка. После подкожного введения эти инсулины начинают действовать через 0,5-1,0 ч, максимум их действия приходится на 2-3 ч и продолжительность гипогликемизирующего дейст-



вия составляет 6-8 часов. Препараты этой группы являются истинными растворами, их можно вводить подкожно, внутримышечно и внутривенно. Как правило, в названиях препаратов этой группы фигурируют слова «рапид» или «регуляр».

Инсулины продленного действия. Удлинения действия инсулина добиваются путем замедления его всасывания. При этом используют следующие препараты инсулина:

- Суспензию аморфного цинк-инсулина – содержит инсулин с избытком ионизированного цинка, который способствует образованию мелких плохорастворимых кристаллов инсулина.
- Суспензию изофанного инсулина или инсулина-NPH (*neutral protamine Hagedorn*) – содержит смесь эквимольных количеств инсулина и основного белка

протамина, который образует с инсулином плохорастворимый комплекс.

- Суспензию протамин-цинк инсулина – смесь содержащая инсулин и избыток ионизированного цинка с протамином.

Время развития сахаропонижающего эффекта после приема продленных инсулинов представлено в таблице 7. Как правило, в названиях препаратов этой группы фигурируют слова «тард», «миди», «лен-те».

Ранее в виде продленных инсулинов (например, *Инсулин-С*) использовали также комплекс инсулина и синтетического вещества сурфена (аминохурида). Однако, такие препараты не нашли широкого применения в виду того, что сурфен часто вызывал аллергию и имел кислый pH (его инъекции были достаточно болезненны).

**Таблица 7. Характеристика сахаропонижающего эффекта препаратов инсулина.**

Вид инсулина	Эффект после подкожн. введения			Коммерческий препарат
	начало	максимум	длительн.	
<u>Короткие инсулины</u>				
• Раствор инсулина	0,5-1,0	2-3	6-8	Actrapid MC (NN) Actrapid HM (NN) Humulin regular (EL)
• Раствор цинк-инсулина				
<u>Продленные инсулины</u>				
• Суспензия аморфного цинк-инсулина	2-3	5-6	10-16	Brinsulmidi (BPh) Monotard MC (NN) Protaphane HM (NN) Humulin NPH (EL)
• Изофаный инсулин NPH		6-8	20-24	
• Суспензия протамин-цинк инсулина		8-10	20-24	
<u>Инсулины длительного действия</u>				
• Суспензия цинк-инсулина кристаллического	4-6	8-14	25-28	Ultratard HM (NN)
<u>Комбинированные инсулины</u> (растворимый / изофаный)				
• 20/80	0,5-1,0	2-3	20-24	Mixtard 20 HM penfil Humulin M2 Mixtard 30 HM penfil Humulin M3
• 30/70		2-8		

Инсулины длительного действия. Представляют кристаллическую суспензию цинк-инсулина. Длительное время для получения этих препаратов использовали говяжий инсулин, т.к. в его А-цепи содержатся более гидрофобные аминокислоты,

чем у инсулина свиньи или человека (аланин и валин) и он несколько хуже растворим. В 1986 г. фирма Novo Nordisk создала продленный инсулин на основе инсулина человека. Следует помнить, что создание препарата длительного действия на основе

свиного инсулина в настоящее время невозможно и любую попытку объявить препарат на основе свиного инсулина как препарат длительного действия следует расценивать как фальсификацию. Как правило, в названиях препаратов длительного действия присутствует фрагмент «ультра».

Комбинированные инсулины. Для удобства пациентов, которые пользуются коротким и продленным инсулином выпускают готовые смеси инсулина короткого действия с НРН-инсулином в различных сочетаниях 10/90, 20/80, 30/70, 40/60 и 50/50. Наиболее популярными являются смеси 20/80 (используют лица с ИНСД в фазе инсулинопотребности) и 30/70 (используют пациенты с ИЗСД при режиме 2-кратных инъекций).

**Показания к терапии инсулином.** Основные показания связаны с назначением инсулина для лечения сахарного диабета:

- Инсулинзависимый сахарный диабет (диабет I типа).
- Лечение гипергликемических ком при диабете (кетоацидотической, гиперосмолярной, гиперлактацидемической) – по этому показанию используют только препараты короткого действия, которые вводят внутривенно или внутримышечно.
- Лечение инсулиннезависимого сахарного диабета в фазу инсулинопотребности (длительно болеющие пациенты с невозможностью контролировать уровень гликемии при помощи диеты и пероральных средств).
- Лечение инсулиннезависимого сахарного диабета у беременных.
- Лечение инсулиннезависимого сахарного диабета во время инфекционных заболеваний, при выполнении хирургических вмешательств.

Иногда инсулин применяют для лечения состояний не связанных с сахарным диабетом: 1) в составе калий-поляризующих смесей (смесь 200 мл 5-10% раствора глюкозы, 40 мл 4% раствора хлорида кальция и 4-6 ЕД инсулина) при лечении аритмий и гипокалиемии; 2) при инсулин-коматозной терапии у больных

шизофренией с ярко выраженной негативной симптоматикой.

### **Принципы дозирования и применения инсулина:**

1. Подбор доз инсулина выполняют в стационаре, под контролем уровня гликемии и наблюдением квалифицированного врача.
2. Флаконы инсулина следует хранить в холодильнике, не допуская замерзания раствора. Перед применением инсулин должен быть подогрет до температуры тела. При комнатной температуре флакон с инсулином может храниться только в пенале шприц-ручки.
3. Препараты инсулина следует вводить подкожно, периодически меняя места инъекций. Пациент должен знать, что наиболее медленно инсулин всасывается из подкожной клетчатки бедра, в клетчатке плеча его скорость абсорбции выше в 2 раза, а из клетчатки живота – в 4 раза. Внутривенное введение возможно только для инсулинов короткого действия, т.к. они представляют собой истинные растворы.
4. В одном шприце инсулины короткого действия можно смешивать только с НРН-инсулинами, т.к. эти инсулины не содержат избытка протамина или цинка. Во всех других продленных инсулинах имеется свободный цинк или протамин, который будет связывать инсулин короткого действия и непредсказуемо замедлять его действие. При наборе инсулина в шприц вначале следует набрать инсулин короткого действия и только затем набирать в шприц инсулин длительного действия.
5. Инъекцию инсулина выполняют за 30 мин до приема пищи, чтобы синхронизировать действие инсулина с периодом постпрандиальной гликемии.
6. Первичный выбор дозы инсулина осуществляют исходя из идеальной массы тела и длительности заболевания.  
*Идеальная масса тела, кг = (рост, см – 100) – 10% - у мужчин;*  
*Идеальная масса тела, кг = (рост, см – 100) – 15% - у женщин;*  
Если пациент получает в сутки более 0,9 ЕД/кг инсулина это указывает на

его передозировку и необходимо понизить дозу инсулина.

**Таблица 8. Выбор дозы инсулина в зависимости от длительности заболевания.**

Особенность заболевания	Сут. доза ЕД/кг
Впервые выявленный диабет	0,5
Компенсированный диабет в первый год	0,4
Диабет в течение 2-5 лет	0,5-0,7
Диабет более 5 лет	0,7-0,9
Кетоацидоз или кетоацидотическая кома	0,9-1,0
Диабет у детей до пубертатного возраста	0,2-0,4

7. Введение инсулина проводят таким образом, чтобы имитировать естественный ритм секреции инсулина и гликемический профиль у здорового человека. Используют 2 основные схемы терапии:

- Интенсифицированная схема или базис-болюсное введение. Пациент имитирует базальный уровень секреции инсулина 1-2 инъекциями продленного инсулина ( $\frac{1}{3}$  суточной дозы) и пиковую секрецию инсулина введением короткого инсулина перед каждым приемом пищи ( $\frac{2}{3}$  суточной дозы). Распределение дозы короткого инсулина между завтраком, обедом и ужином проводят в зависимости от количества съеденной пищи из расчета:

*1,5-2,0 ЕД инсулина на 1 хлебную единицу (1 ХЕ = 50 ккал) перед завтраком;*

*0,8-1,2 ЕД инсулина на 1 ХЕ перед обедом;*

*1,0-1,5 ЕД инсулина на 1 ХЕ перед ужином.*

- Режим 2-кратных введений смеси инсулинов короткого и длительного действия. При этом режиме перед завтраком вводят  $\frac{2}{3}$  суточной дозы инсулина, а перед ужином – оставшуюся  $\frac{1}{3}$ . В каждой дозе  $\frac{2}{3}$  составляет инсулин продленного действия и  $\frac{1}{3}$  инсулин короткого действия. Эта схема требует строгого соблюдения времени приема

пищи (особенно обеда и промежуточных приемов – 2-го завтрака и полдника), что обусловлено высокой инсулинемией в течение дня из-за высокой дозы продленного инсулина.

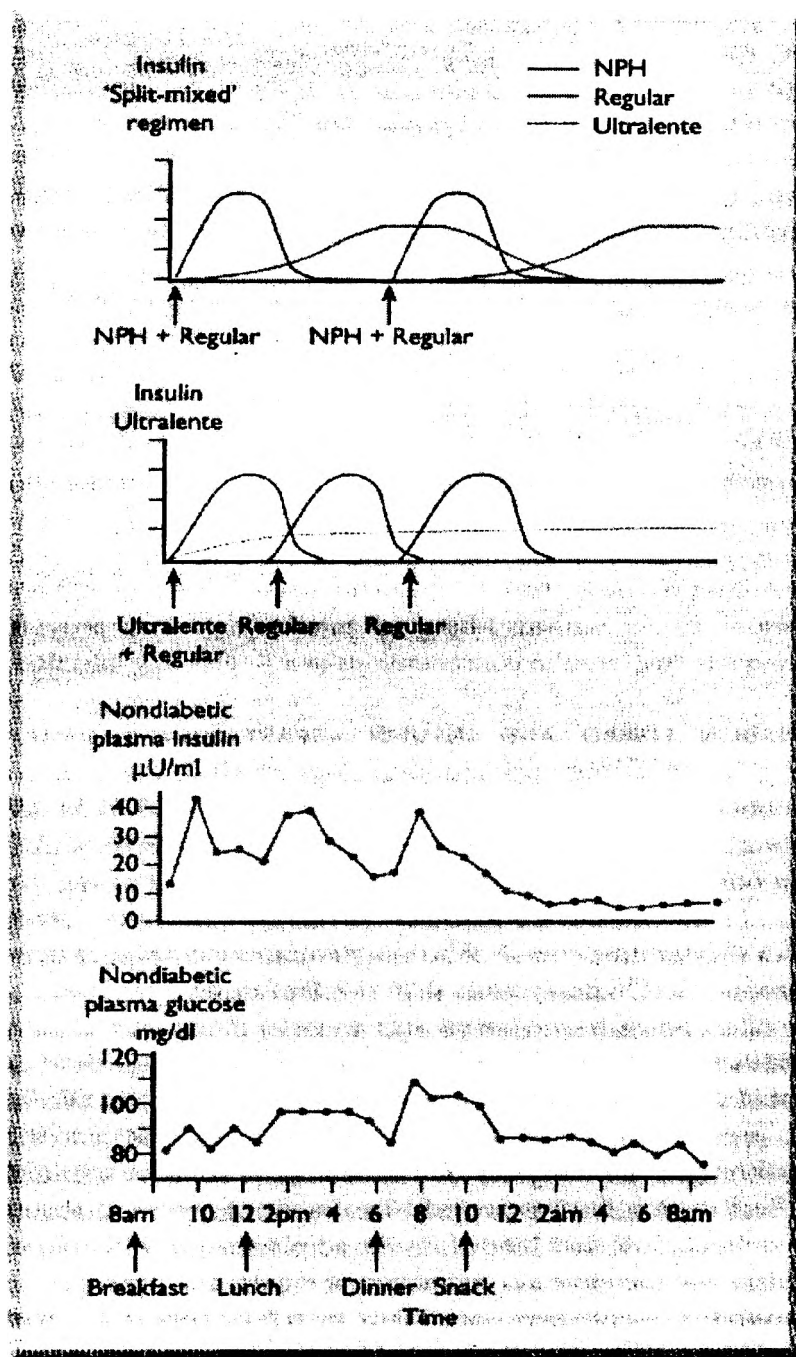
8. Коррекцию дозы инсулина осуществляют на основании результатов измерения гликемии натощак (перед очередным приемом пищи) и через 2 часа после еды. При этом следует помнить, что изменение дозы инсулина за 1 прием не должно превышать 10%.

- Утренняя гликемия позволяет оценить адекватность вечерней дозы инсулина;
- Гликемия через 2 часа после завтрака – утреннюю дозу короткого инсулина.
- Гликемия перед обедом – утреннюю дозу продленного инсулина.
- Гликемия перед сном – обеденную дозу короткого инсулина.

9. При переводе пациента с ксеногенного инсулина на инсулин человека дозу следует уменьшить на 10%.

*Нежелательные эффекты* (Осложнения инсулиновой терапии):

1. Аллергические реакции на инсулин. Связаны с присутствием в препаратах инсулина посторонних примесей, обладающих антигенными свойствами. Человеческий инсулин крайне редко вызывает это осложнение. Аллергические реакции проявляются в виде зуда, жжения, сыпи в местах инъекций. В тяжелых случаях возможно развитие отека Квинке, лимфаденопатии (увеличения лимфатических узлов) и анафилактического шока.
2. Липодистрофии – нарушение липогенеза и липолиза в подкожной клетчатке в области инъекций инсулина. Проявляется либо полным исчезновением клетчатки (липоатрофия) в виде углублений на коже или ее разрастанием в виде узлов (липогипертрофии). Для их профилактики рекомендуется периодически менять места инъекций, не пользоваться затупленными иглами и холодным инсулином.



**Схема 5. Различные виды инсулинотерапии.** На схеме представлены профиль гликемии после приемов пищи в течении суток (внизу) и уровень инсулинемии (второй снизу график) у здорового добровольца. На третьем снизу графике приведена инсулинемия при интенсифицированной терапии (1 инъекция длительного инсулина утром и 3 инъекции короткого инсулина перед едой). Вверху показана инсулинемия при режиме двукратного введения инсулина (2 инъекции комбинации короткого и пролонгированного инсулина).

3. Инсулиновые отеки – возникают в начале лечения, связаны с прекращением полиурии и увеличением объема внутриклеточной жидкости (т.к. увеличивается поступление глюкозы в клетку и, следовательно, внутриклеточное осмотическое давление, которое обеспечи-

вает ток воды в клетку). Обычно проходят самостоятельно.

4. Феномен «утренней зари». Гипергликемия в ранние утренние часы (между 5-8 часами утра). Обусловлена циркадианными ритмами секреции контринсулярных гормонов - кортизола и СТГ, которые вызывают повышение уровня

глюкозы, а также недостаточной продолжительностью действия продленного инсулина, который пациент вводит перед ужином. Для уменьшения этого эффекта следует перенести на более позднее время вечернюю инъекцию продленного инсулина.

5. Гипогликемические состояния и гипогликемическая кома. Связаны либо с превышением дозы вводимого инсулина, либо с нарушением режима инсулинотерапии (введение инсулина без последующего приема пищи, интенсивные физические нагрузки). Характеризуется появлением чувства голода, потливостью, головокружением, двоением в глазах, онемением губ и языка. Зрачки у пациента резко расширены. В тяжелых случаях возникают судороги мышц с последующим развитием комы.

Помощь заключается в приеме внутрь 50,0-100,0 г сахара, растворенного в теплой воде или чае, возможно применение конфет, меда, варенья. Если пациент потерял сознание необходимо ввести внутривенно 20-40 мл 40% раствора глюкозы или втереть в его десны мед (он содержит фруктозу, которая хорошо всасывается через слизистую рта). Желательно ввести один из контринсулярных гормонов – 0,5 мл 0,1% раствора адреналина подкожно или 1-2 мл глюкагона внутримышечно.

6. Инсулинорезистентность (снижение чувствительности тканей к действию инсулина и необходимость увеличения его суточной дозы до 100-200 ЕД). Основной причиной инсулинорезистентности является выработка антител к инсулину и его рецепторам. Чаще всего образование антител вызывают ксеногенные инсулины, поэтому таких пациентов необходимо перевести на человеческие инсулины. Однако, даже инсулин человека может вызвать образование антител. Это связано с тем, что он разрушается инсулиназой подкожной клетчатки с образованием антигенных пептидов.

7. Синдром Соммоджи (хроническая передозировка инсулина). Применение высоких доз инсулина вызывает внача-

ле гипогликемию, но затем рефлекторно развивается гипергликемия (происходит компенсаторный выброс контринсулярных гормонов – кортизола, адреналина, глюкагона). Одновременно, стимулируется липолиз и кетогенез, развивается кетоацидоз. Синдром проявляется резкими колебаниями уровня глюкозы в крови в течение дня, эпизодами гипогликемии, кетоацидозом и кетонурией без глюкозурии, повышением аппетита и увеличением массы тела несмотря на тяжелое течение диабета. Для устранения этого синдрома необходимо уменьшить дозу инсулина.

*Формы выпуска:* флаконы и картриджи по 5 и 10 мл с активностью 40 ЕД/мл и 100 ЕД/мл.

#### **Новые препараты инсулина.**

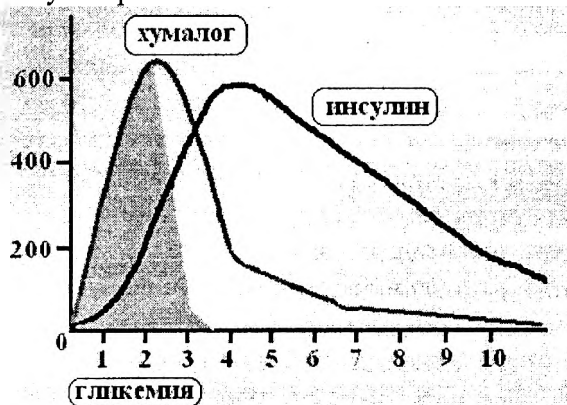
*Препараты инсулина ультракороткого действия.*

**Лизпроинсулин (Lysproinsuline, Humalog).** Традиционный инсулин образует в растворе и подкожной клетчатке гексамерные комплексы, которые несколько замедляют его всасывание в кровь. В лизпроинсулине изменена последовательность аминокислот в положениях 28 и 29 В-цепи с *-про-лиз-* на *-лиз-про-*. Это изменение не затрагивает активный центр инсулина, который взаимодействует с рецептором, но в 300 раз снижает его способность формировать гексамер и димеры.

Действие инсулина лизпро начинается уже через 12-15 мин, а максимум эффекта приходится на 1-2 часа, с общей продолжительностью действия 3-4 ч. Такая кинетика эффекта приводит к более физиологическому контролю постпрандиальной гликемии и реже вызывает гипогликемические состояния между приемами пищи.

Лизпроинсулин следует вводить непосредственно перед едой или сразу после нее. Это особенно удобно у детей, т.к. введение обычного инсулина требует, чтобы человек съел строго отмеренное число калорий, но аппетит ребенка во многом зависит от его настроения, капризов и родители не всегда могут убедить его в необходимости съесть должное количество пищи. Лизпроинсулин можно ввести после еды,

рассчитав количество калорий, которые получил ребенок.



**Схема 6. Фармакокинетические профили лизпроинсулина и обычного инсулина.** Кривая лизпроинсулина (хумалог) в большей степени соответствует кривой гликемии после еды (зеленая зона) чем кривая обычного инсулина.

**Формы выпуска:** флаконы по 10 мл (40 и 100 ЕД/мл), картриджи по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл).

**Аспаргининсулин (Insuline aspart, NovoRapid).** Также является модифицированным инсулином ультракороткого действия. Получен путем замещения остатка пролина на аспарагиновую кислоту в положении 28 В-цепи. Его вводят непосредственно перед приемом пищи, при этом удается добиться более выраженного снижения постпрандиальной гликемии, чем при введении обычного инсулина.

**Формы выпуска:** картриджи по 1,5 и 3 мл (100 ЕД/мл)

Препараты инсулина, лишенные тика действия.

**Гларгининсулин (Glargineinsuline).** Инсулин с тремя замещениями в полипептидной цепи: глицин в положении 21 А-цепи и добавочные остатки аргинина в положении 31 и 32 В-цепи. Такое замещение приводит к изменению изоэлектрической точки и растворимости инсулина. По сравнению с НРН инсулинами у гларгина кривая концентрации более плоская и пик действия плохо выражен.

Этот инсулин рекомендуется применять для моделирования базальной секреции инсулина у лиц с интенсифицированной схемой инсулинотерапии.

Препараты инсулина для энтерального применения.

В настоящее время разработаны препараты инсулина для перорального применения. Для защиты от разрушения протеолитическими ферментами инсулин в таких препаратах помещен в специальный аэрозоль (**Oraline, Genex**), который распыляют на слизистую оболочку рта или в гель (**Ransuline**), который принимают внутрь. Последний из препаратов разработан в Российской академии медицинских наук.

Главным недостатком этих препаратов на современном этапе является невозможность достаточно точного дозирования, т.к. скорость их абсорбции непостоянна. Однако, возможно что данные препараты найдут свое применение у лиц с инсулинонезависимым диабетом в фазу инсулинопотребности как альтернатива подкожному введению инсулина.

В последние годы появились сообщения, что концерн Merck & Co. исследует вещество, содержащееся в грибке, паразитирующем на листьях некоторых из видов африканских растений. Как показывают предварительные данные это соединение можно рассматривать в качестве инсулиномиметика, активирующего инсулиновые рецепторы органов-мишеней.

## ПЕРОРАЛЬНЫЕ САХАРОПОНИЖАЮЩИЕ СРЕДСТВА

**Секретагоги.** Секретагогами называют лекарственные средства, которые увеличивают выделение инсулина из  $\beta$ -клеток поджелудочной железы. К секретагогам относят 3 основные группы веществ (см. классификацию).

### Производные сульфонилмочевины.

Эта группа лекарственных средств применяется в клинической практике с 1955 г. Открыта была совершенно случайно в 1942 г Janbon и сотр.

**Механизм действия.** В настоящее время полагают, что у всех производных сульфонилмочевины имеется 3 основных механизма действия:

1. Усиление секреции инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы. Производные сульфонилмочевины связываются со специфическими рецептора-

ми, расположенными в калиевых каналах клеточной мембраны.

Калиевый канал представляет собой комплекс из 2 белков: канального белка KIR 6.2, который формирует ионный туннель в мембране клетки и рецепторного белка SUR, который имеет 2 субъединицы – наружную в 140 кДа и внутреннюю в 65 кДа (именно эта субъединица и содержит активный центр рецептора). В зависимости от строения SUR-белка различают 3 вида каналов:

- SUR-1 – каналы  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, отвечают за секрецию инсулина.
- SUR-2A – каналы кардиомиоцитов, обеспечивают противоаритмическую и антиангинальную защиту миокарда.
- SUR-2B – каналы гладкомышечных клеток сосудов, обеспечивают их расширение.

Молекула производных сульфонилмочевины взаимодействует вначале с наружным белком SUR. Это приводит к растворению лекарства в мембране клетки и взаимодействию с активным центром белка 65 кДа. Занимая активный центр, производные сульфонилмочевины блокируют канал калия – они не позволяют ему открываться. Ток ионов калия из клетки прекращается и мембрана становится менее гиперполяризованной. Это способствует открытию каналов для ионов кальция и его поступлению в клетку. Увеличение внутриклеточной концентрации ионов кальция способствует секреции инсулина.

2. Снижение секреции глюкагона  $\alpha$ -клетками поджелудочной железы. До конца этот механизм действия не изучен. Установлено, что секреция глюкагона снижается лишь при длительном применении пероральных сахаропонижающих средств.
3. Производные сульфонилмочевины увеличивают сродство рецепторов тканей-мишеней к инсулину, способствуют транслокации переносчиков глюкозы GLUT-4 в мембрану клетки, повышают активность ключевых ферментов

липогенеза (глицерол-3-фосфоацилтрансферазы) и гликогенеза (гликогенсинтетазы). При этом данный эффект производных сульфонилмочевины может составлять до 40-50% аналогичного эффекта инсулина.

Показания для назначения производных сульфонилмочевины: ИНСД при отсутствии эффекта от диетотерапии и режима физических нагрузок.

*Нежелательные эффекты:* Производным сульфонилмочевины в той или иной степени присущи следующие нежелательные эффекты:

1. Диспепсические явления – тошнота, рвота, диарея, боли в эпигастрии. Эти нежелательные эффекты можно ослабить при введении препарата во время еды.
2. Аллергические реакции, чаще всего в виде кожных поражений (сыпь, синдром Лайелла, Стивенса-Джонсона и др.).
3. Гематотоксические реакции (угнетение тромбопоэза и лейкопоэза), гемолиз эритроцитов, обострение порфирии. Чаще всего данная группа эффектов возникает при использовании карбутамида.
4. Гепатотоксические реакции – желтуха, обусловленная холестазом. Для профилактики данного эффекта необходимо не реже 1 раза в месяц контролировать у пациентов уровень билирубина и щелочной фосфатазы в крови.
5. Гипогликемическая кома. Развивается при превышении пациентом рекомендованной дозы лекарства или употреблении лекарства, без последующего приема пищи. Для гипогликемии, вызванной пероральными сахаропонижающими средствами не характерна потливость. Гипогликемия носит рецидивирующий характер (повторно возникает в течение нескольких часов после купирования приступа), что связано с длительным действием производных сульфонилмочевины, особенно II поколения.
6. Тетурамоподобный эффект при приеме алкоголя. Возникает через 15-30 мин после употребления спиртного напитка.

Проявляется тахикардией, головной болью, гиперимией лица и верхней половины туловища, повышением температуры кожи.

7. Привыкание (резистентность). Характеризуется снижением сахаропонижающего эффекта производных сульфонилмочевины через 4-5 лет их регулярного применения. Обусловлена истощением  $\beta$ -клеток поджелудочной железы, прогрессированием в них аутоиммунных поражений под влиянием производных сульфонилмочевины.
8. Блокада калиевых каналов миокарда. Данный эффект снижает устойчивость миокарда к гипоксии, оказывает проаритмическое действие. В 1970 г были опубликованы результаты исследования UGDP (Университетской группы по программе изучения диабета) в котором было показано, что терапия производными сульфонилмочевины в 2,5 раза повышает риск смерти от сердечно-сосудистых осложнений у таких больных. Однако, в 1998 г завершилось подведение итогов Британского проспективного исследования диабета (UKPDS), согласно которому производные сульфонилмочевины не повышают смертность от сердечно-сосудистых осложнений, но существенно и не снижают ее.

В настоящее время не имеется убедительных доказательств, что какое-либо из производных сульфонилмочевины имеет преимущества перед другими средствами этой группы. Однако, несмотря на общность механизма действия, показания для применения и нежелательные эффекты производные сульфонилмочевины имеют различные фармакокинетические характеристики и фармакологические эффекты.

**Карбутамид (Carbutamide, Bucarbane)** *Фармакокинетика*: относительно быстро инактивируется в печени, время действия составляет 6-8 часов.

*Фармакологические эффекты*: 1) увеличивает секрецию инсулина и его концентрацию в крови. При длитель-

ном применении секреция инсулина понижается, но на гипогликемизирующем эффекте это не сказывается; 2) сахаропонижающее действие – карбутамид понижает концентрацию глюкозы в крови; 3) слабый диуретический эффект.

При использовании карбутамида достаточно часто возникали гематотоксические осложнения, поэтому его применение после 1998 г практически прекратилось.

*Режим дозирования*: Принимают внутрь перед едой вначале по 1,0 г 2 раза в день, затем после улучшения состояния по 0,25-0,5 г 2 раза в день.

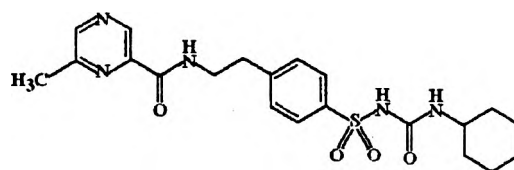
*Формы выпуска*: таблетки по 0,5.

**Толбутамид (Tolbutamide, Butamide)** – является аналогом карбутамида, но значительно реже вызывает гематологические осложнения. Для него характерен определенный антидиуретический эффект, который связан со способностью толбутамида стимулировать вазопрессинные рецепторы почек. При использовании толбутамида возможна задержка жидкости, развитие отеков, гипонатриемия.

*Режим дозирования*: лучше всего применять несколько раз в сутки (например, перед каждым основным приемом пищи и сном) по 500 мг. Суточная доза составляет 1,0-2,0 г.

*Формы выпуска*: таблетки по 0,25 и 0,5.

**Глипизид (Glipiside, Minidiab, Glibinese)**. *Фармакокинетика*: как и все средства II поколения глипизид на 98-99% связан с белками крови, поэтому одновременный прием других лекарственных



средств, которые способны также интенсивно связываться с белками крови (фенитоин, НПВС, сульфаниламиды) может приводить к вытеснению глипизид из связи с белками, увеличению доли свободного лекарства и резкому усилению гипогликемизирующего эффекта. Глипизид хорошо



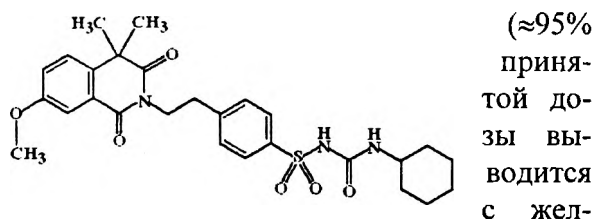
всасывается из ЖКТ, инаktivация его происходит в печени (при этом образуется до 4 неактивных метаболитов). Выведения осуществляется почками (90%) и слизистой ЖКТ (10%).

**Фармакологические эффекты:** Помимо гипогликемизирующего и слабого диуретического действия глипизид обладает антиатерогенным эффектом – он улучшает липидный спектр крови, снижает уровни холестерина и триглицеридов в плазме крови, повышает уровень холестерина в ЛПВП.

**Режим дозирования:** Вначале назначают внутрь по 2,5 мг 1 раз в день перед завтраком. В последующем дозу повышают на 2,5 мг в неделю до оптимальной (но не более 20 мг/сут), которую назначают в 2 приема.

**Формы выпуска:** таблетки по 0,005 и 0,01.

**Гликвидон (Gliquidone, Glurenorm).** **Фармакокинетика:** В отличие от других производных сульфонилмочевины обладает печеночной элиминацией

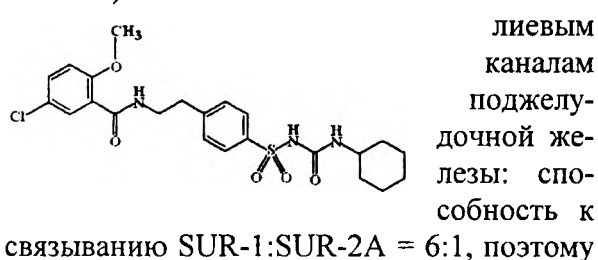


В связи с этим не требуется коррекция дозы у пациентов с заболеваниями почек. Считают, что гликвидон наиболее показан пациентам с ИНСД и патологией почек (в том числе диабетической нефропатией).

**Режим дозирования:** Лечение начинают с 15 мг 1 раз в день утром, постепенно повышая дозу на 15 мг/сут добиваются оптимального эффекта. Максимально допустимая доза – 120 мг (4 таблетки в день).

**Формы выпуска:** таблетки по 0,03

**Глибенкламид (Glibenclamide, Maninil).** Относительно селективен к калиевым

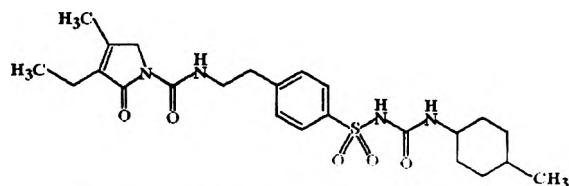


он в меньшей степени влияет на миокард, чем другие средства.

**Режим дозирования:** Прием начинают с 2,5-5,0 мг утром не позднее, чем за 1 час до завтрака. Максимально допустимая доза 15-20 мг/сут в 2 приема.

**Формы выпуска:** таблетки по 1,75; 3,5 и 5 мг.

**Глимепирид (Glimepiride, Amaryl).** В отличие от других средств более ранних поколений глимепирид растворяется в мембране клетки без участия 140 кДа субъединицы SUR-белка. Поэтому он способен непосредственно активировать 65 кДа субъединицу и длительно удерживаться вблизи нее постоянно то связываясь, то диссоциируя от рецепторного участка. Эффект глимепирида развивается быстро и сохраняется около 24 часов.



Глимепирид отличается высокой избирательностью в отношении SUR-1 рецепторов. Селективность SUR-1:SUR-2A для него составляет 60:1, поэтому глимепирид практически не влияет на сердечно-сосудистую систему у больных ИНСД.

Глимепирид обладает рядом дополнительных эффектов:

- Активирует тирозинкиназу клеток жировой ткани. Эта тирозинкиназа необходима для фосфорилирования особого белка кавеолина, которые принимают участие в утилизации глюкозы жировой тканью.
- Обладает антиагрегационным эффектом. Глимепирид блокирует фермент ЦОГ и нарушает синтез тромбоксана A<sub>2</sub> в тромбоцитах – мощнейшего стимулятора агрегации (склеивания) тромбоцитов. То есть глимепирид улучшает кровоток в мельчайших сосудах и капиллярах тканей.

**Режим дозирования:** лечение начинают с приема 1-2 мг глимепирида 1 раз в день утром перед завтраком. В последующем, каждые 2-3 недели дозу увеличивают на 1 мг до оптимальной (как правило 4-6

мг/сут). Максимально допустимая доза – 8 мг 1 раз в день.

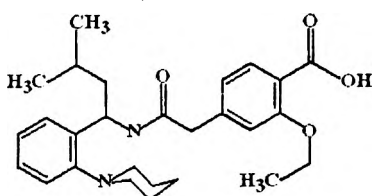
*Формы выпуска:* таблетки по 0,001; 0,002; 0,003 и 0,004.

**Таблица 9. Избирательность секретаторов в отношении SUR рецепторов.**

Лекарство	SUR-2A:SUR-1
Толбутамид	1:1
Глибенкламид	1:6
Глимепирид	1:60
Репаглинид	1:300
Гликлазид	1:16.000

**Репаглинид (Repaglinide, NovoNorm).** Является производным карбамилметилбензойной кислоты.

*Механизм действия:* Взаимодействует с аллостерическим центром SUR-1 еди-



ницы калиевого канала и резко повышает его чувствитель-

ность к уровню глюкозы в крови и АТФ в клетке. Повышение гликемии в крови после еды вызывает поступление глюкозы в  $\beta$ -клетки, образование АТФ, которая закрывает калиевые каналы и приводит к деполяризации мембраны с последующим выбросом инсулина.

*Фармакологические эффекты:* Репаглинид восстанавливает раннюю фазу постпрандиальной секреции инсулина, т.к. его действие проявляется только на фоне повышения уровня глюкозы в крови. По мере снижения гликемии эффект репаглинида ослабевает и при нормальном уровне глюкозы секреция инсулина вообще не изменяется.

В целом репаглинид в 3-5 раз сильнее стимулирует постпрандиальную секрецию инсулина по сравнению с производными сульфонилмочевины.

Репаглинид лишен основных недостатков, присущих производным сульфонилмочевины:

- У препаратов сульфонилмочевины пик секреции инсулина не синхронизирован с пиком постпрандиальной гликемии (это может служить причиной гипогликемических состояний). Действие репаглини-

да развивается быстро и полностью синхронизировано с пиком гликемии.

- Производные сульфонилмочевины стимулируют секрецию инсулина, но в то же время угнетают белоксинтезирующую функцию  $\beta$ -клеток (синтез инсулина). Репаглинид не оказывает никакого влияния на синтез инсулина, а лишь стимулирует его секрецию.
- Производные сульфонилмочевины по окончании своего действия подвергаются эндоцитозу внутрь  $\beta$ -клеток и могут вызывать модификацию ее белков с развитием аутоиммунных реакций (гибели  $\beta$ -клеток). Репаглинид по окончании своего действия диссоциирует от рецептора и удаляется с током крови.
- Производные сульфонилмочевины (за исключением гликлазида) имеют относительно низкую селективность в отношении SUR-1 белка  $\beta$ -клеток (SUR-1:SUR-2A = 6-60:1). Для репаглинида характерна высокая избирательность в отношении SUR-1 белка (индекс SUR-1:SUR-2A = 300:1).

*Фармакокинетика:* Репаглинид быстро всасывается и также быстро метаболизируется ( $t_{\max}$  и  $t_{1/2}$  составляют около 1 часа). Ни один из его метаболитов не является активным, а элиминация на 90% осуществляется печенью.

*Показания к применению:* 1) Нарушение толерантности к глюкозе; 2) ИНСД при невозможности коррекции гликемии диетой и физической нагрузкой.

*Режим дозирования:* Схема лечения репаглинидом является гибкой и отражена в виде простой и удобной для пациента концепции «Прием пищи – прием препарата, нет приема пищи – нет приема препарата». Таким образом, репаглинид назначают внутрь по 0,5-4,0 мг непосредственно перед основными приемами пищи.

*Нежелательные эффекты:* 1) гипогликемические состояния; 2) диспепсические явления; 3) гепатотоксичность (увеличение уровня трансаминаз и щелочной фосфатазы) при приеме в дозах свыше 16 мг/сут.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,0005; 0,001 и 0,002.

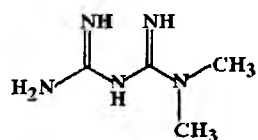
Периферические сенситайзеры – лекарственные средства, которые повышают чувствительность тканей-мишеней к инсулину, существенно не изменяя его уровень в крови.

### Бигуаниды

В связи с частым развитием лактацидоза (возрастание уровня молочной кислоты в плазме, приводящее к развитию комы) после приема бигуанидов I поколения, в настоящее время для клинического применения разрешен только метформин.

#### **Метформин (Metformine, Siofor).**

Механизм действия бигуанидов до конца не выяснен. Полагают, что в его реализации участвует не-



сколько факторов:

1. Усиливается периферическая утилизация глюкозы тканями как в окислительных процессах (анаэробный гликолиз), так и неокислительных (синтез гликогена).
2. Замедляется абсорбция глюкозы из ЖКТ.
3. Угнетается глюконеогенез в печени в печени, за счет торможения активности ключевых ферментов этого процесса – пируваткарбоксилазы и глюкозо-6-фосфатазы.
4. Повышается сродство рецепторов периферических тканей к инсулину.

**Фармакокинетика:** Метформин практически не связывается с белками крови, поэтому другие лекарства мало влияют на уровень свободной фракции лекарства. Он не подвергается метаболизму в печени и выводится почками в активной форме.

#### **Фармакологические эффекты:**

- Для бигуанидов характерно эугликемическое действие – они снижают только повышенный уровень глюкозы, но не снижают гликемию у здоровых людей, а также после ночного голодания. Бигуаниды эффективно ограничивают нарастание уровня гликемии после приема пищи. Кроме того, метформин оказывает на уровень глюкозы только нормализующее действие – он не снижает гликемию ниже нормальных зна-

чений и поэтому крайне редко приводит к возникновению гипогликемии.

- Бигуаниды не влияют на секрецию инсулина  $\beta$ -клетками поджелудочной железы.
- Анорексигенный эффект. Метформин снижает аппетит и позволяет пациенту легче переносить диетотерапию.
- Гиполипидемический эффект. Метформин снижает активность ГМГ-КоА-редуктазы – ключевого фермента синтеза холестерина, приводит к понижению в крови уровня триглицеридов, жирных кислот и ЛПНП, но практически не влияет на уровни других липопротеинов.
- Повышает фибринолитическую активность плазмы крови за счет торможения образования ингибитора активатора плазминогена PAI-1.

Показания для применения: 1) ИНСД средней тяжести у больных с тяжелым ожирением и гиперлипидемией, если диетотерапия не приносит должного эффекта; 2) резистентность к производным сульфонилмочевины; 3) метаболический синдром X (сочетание ИНСД с гиперинсулинемией и инсулинорезистентностью, гиперлипидемией по триглицеридам, ЛПОНП, снижению холестерина ЛПВП и артериальной гипертензией).

Режим дозирования: принимают внутрь по 500 мг 3 раза в день или 850 мг 2 раза в день во время или после еды.

Согласно данным UKPDS метформин – единственное сахаропонижающее средство, для которого доказано, что он снижает смертность у пациентов с ИНСД. В связи с этим, а также в связи с эффективностью метформина при метаболическом синдроме X бигуаниды переживают в настоящее время «второе рождение».

#### **Нежелательные эффекты:**

1. Диспепсические явления – наиболее часто встречается появление металлического вкуса во рту, боли в животе, диареи.
2. Развитие кетоацидоза и лактацидоза. Обусловлено интенсивным липолизом и активацией анаэробного гликолиза. Несмотря на то, что метформин вызывает эти осложнения достаточно редко

(2,4 случая на 1млн. пациентов в год), они требуют оказания незамедлительной медицинской помощи. Предрасполагают к развитию лактацидоза резкое ограничение углеводов в диете, заболевания печени и почек, состояния сопровождающиеся развитием гипоксии в организме (сердечная и легочная недостаточность), употребление алкоголя.

3. В<sub>12</sub>-дефицитная анемия, связанная с нарушением всасывания витаминов В<sub>12</sub> и В<sub>с</sub> в кишечнике.

Формы выпуска: таблетки по 0,5 и 0,85 в оболочке.

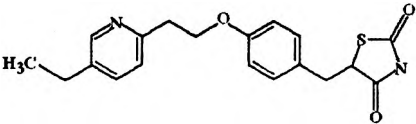
Тиазолидиндионы.

Это новая группа пероральных сахаропонижающих средств, действие которых связывают с влиянием на пероксисомные рецепторы. Выделяют 3 типа пероксисомных рецепторов: PPARα, PPARβ, PPARγ, которые относятся к семейству цитоплазматических рецепторов того же класса, что и рецепторы к витаминам А, D и тиреоид-

ным гормонам. После взаимодействия рецептора со своим лигандом к образовавшемуся комплексу присоединяется коактиватор – рецептор RXR для ретиноевой кислоты и получившийся комплекс PPAR/RXR транслицируется в ядро клетки, где активирует или репрессирует ряд генов. В таблице 10 представлена характеристика каждого из типов этих рецепторов.

Пиоглитазон (Pioglitazone, Actos).

Механизм действия: Пиоглитазон поступает в клетки жировой ткани, мышц и печени и активирует PPARγ рецепторы, ко-



которые объединяются в комплекс с RXR

рецептором ретиноевой кислоты и поступают в ядро клеток, где регулируют работу ряда генов, принимающих участие в контроле уровня гликемии и метаболизме липидов.

Таблица 10. Пероксисомные рецепторы клетки.

Тип рецептора	Лиганд	Орган-мишень	Управляемые гены и эффект
PPARα	Жирные кислоты Фибраты	Жировая ткань Печень Иммунная система	Метаболизм жирных кислот Канцерогенез Противовоспалительное действие (↓ IL-6, ↑ IκB и инактивация NFκB)
PPARβ	???	Жировая ткань Кожа	Метаболизм жирных кислот Канцерогенез
PPARγ	PgJ <sub>2</sub> Тиазолидиндионы	Жировая ткань  Макрофаги  Сердечно-сосудистая система	Дифференцировка адипоцитов, захват глюкозы Противовоспалительный эффект (↓ iNOS, IL-1,6 и ФНОα) Антитерогенное действие (↓ синтеза «скавенджер» рецепторов для окисленных ЛПНП, матричной металлопротеиназы) Снижение гипертрофии миокарда и стенки сосудов (↓ экспрессии c-Fos, нарушение миграции и пролиферации миоцитов).

Фармакологические эффекты:

- Повышается сродство инсулиновых рецепторов в клетках-мишенях к инсулину. Снижается инсулинорезистентность тканей (меньшие концентрации инсулина вызывают более мощный эффект).

- Улучшается липидный спектр крови: снижается уровень триглицеридов и возрастает уровень ЛПВП. На уровень общего холестерина и холестерина ЛПНП пиоглитазон практически не оказывает влияния.

- Замедляется развитие гипертрофии миокарда и стенки сосудов (основные факторы риска внезапной смерти) у больных артериальной гипертензией.

**Фармакокинетика:** Пиоглитазон быстро всасывается после приема внутрь, пища незначительно замедляет скорость его абсорбции. В крови на 99% пиоглитазон связан с белками плазмы. Метаболизм пиоглитазона протекает в печени, при этом образуется 4 основных метаболита, три из которых фармакологически активны. Выведение пиоглитазона также осуществляется преимущественно печенью.

**Показания:** Лечение ИНСД при недостаточном контроле гликемии с помощью диеты и физической нагрузки. Применяют как в виде монотерапии, так и в дополнение к лечению производными сульфонилмочевины, метформином и инсулином.

**Режим дозирования:** Принимают внутрь по 30 мг/сут 1 раз в день независимо от времени приема пищи.

**Нежелательные эффекты:** Пиоглитазон может вызвать развитие гипогликемических состояний, особенно если его применяют в сочетании с другими сахаропонижающими средствами. Через 4-12 недель регулярного применения может развиваться незначительная анемия. В отличие от первого препарата группы тиазолидиндионов – троглитазона, пиоглитазон практически не оказывает гепатотоксического действия. Изредка возможны обратимые повышения уровня трансаминаз печени.

Пиоглитазон, как и другие тиазолидиндионы снижает эффективность пероральных контрацептивных средств, за счет снижения в крови концентрации эстрогенов и прогестинов, входящих в состав таблеток. Механизм этого эффекта остается неясным.

**Формы выпуска:** таблетки по 0,015 и 0,03.

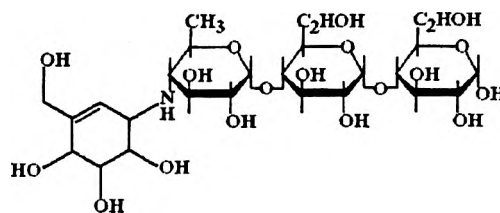
Средства, снижающие абсорбцию углеводов в кишечнике – лекарственные средства, которые уменьшают постпрандиальную гипергликемию у больных са-

харным диабетом за счет нарушения абсорбции углеводов в кишечнике.

#### Ингибиторы $\alpha$ -глюкозидаз

#### **Акарбоза (Acarbose, Glucobay).**

Представляет собой псевдотетрасахарид в котором молекула псевдосахаридов связана с молекулой мальтозы. Получают путем ферментации из *Actinoplanes utahensis*.



**Механизм действия:** Всасывание углеводов в кишечнике происходит в форме моносахаридов. Акарбоза взаимодействует с активным центром гликолитических ферментов поджелудочной железы и кишечника -  $\alpha$ -глюкозидазы, мальтазы, сахаразы и обратимо блокирует их. При этом ферменты не могут расщеплять олиго- и дисахариды пищи до моносахаридов. Поскольку не образуются моносахариды всасывание углеводов значительно уменьшается.

**Фармакологические эффекты:** Акарбоза снижает гликемию обусловленную, главным образом, приемом пищи (постпрандиальную гликемию). По величине гипогликемизирующего действия эффект акарбозы составляет 30-50% эффекта производных сульфонилмочевины.

Поскольку на секрецию инсулина акарбоза не влияет, она не приводит к развитию гипогликемии.

**Фармакокинетика:** Акарбоза практически не всасывается из ЖКТ (абсорбция составляет менее 2%). Всосавшаяся часть лекарства выделяется почками в неизменном виде.

#### **Применение:**

- Акарбозу рассматривают как средство выбора у пациентов с ИНСД, если гликемию не удается контролировать диетой и физической нагрузкой.
- ИНСД и ИЗСД для снижения потребности в инсулине и пероральных сахаропонижающих средствах.

**Режим дозирования:** Лечение начинают с 25 мг 3 раза в день во время еды

внутри, дозу постепенно с интервалом в 1-2 месяца повышают до 300-600 мг/сут.

*Нежелательные эффекты:* Прекращение переваривания и всасывания углеводов приводит к тому, что они поступают в толстый кишечник, где бактериальной флорой разрушаются до жирных кислот,  $\text{CO}_2$  и  $\text{H}_2$ . Это вызывает возникновение диспепсических расстройств – чувства переполнения в животе, метеоризма, борбо-ригмов (урчания), диареи.

*Формы выпуска:* таблетки по 0,05 и 0,1.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Балаболкин М.И. НовоНорм – первый прандиальный регулятор глюкозы, новый пероральный препарат в терапии сахарного диабета 2-го типа // *Materia Medica* – 2000. - № 3-4. – С. 104-110.
2. Балаболкин М.И., Клебанова Е.М., Крем-инская В.М. Новые подходы к терапии сахарного диабета в свете пересмотрен-ных диагностических критериев и клас-сификации сахарного диабета // *Materia Medica* – 2000. - № 3-4. – С. 36-45.
3. Балаболкин М.И. Креминская В.М. Но-вые возможности длительной компенсации сахарного диабета 2-го типа // *Клин. фарм. тер.* – 2001. – т. 10, № 2. – С. 60-64.
4. Белоусов Ю.Б., Моисеев В.С., Лепахин В.К. Клиническая фармакология и фарма-котерапия. Рук-во для врачей. 2-е изд. – М.: Универсум Паблишинг, 2000. – 539 с.
5. Биохимия: Учебник / Под ред. Е.С. Сева-рина. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2003. – 784 с.
6. Бороян Р.Г. Клиническая фармакология: психиатрия, неврология, эндокринология, ревматология. – М.: МИА, 2000. – 422 с.
7. Грэхам-Смит Д.Г., Аронсон Дж.К. Окс-фордский справочник по клинической фармакологии и фармакотерапии. Пер с англ. – М.: Медицина, 2000. – 514 с.
8. Карпов О.И. Производные сульфонилмо-чевины нового поколения: глимепирид (Амарил) – повышение безопасности ле-чения диабета 2 типа // *Клин. фарм. тер.* – 2001. – т. 10, № 2. – С. 75-79.
9. Катцунг Б.Г. Базисная и клиническая фармакология: в 2-х т. Пер с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 1998. – Т.1 – 612 с., Т.2 – 670 с.
10. Кукес В.Г. Клиническая фармакология: Учебник. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 528 с.
11. Кэттайл В.М., Арки Р.А. Патофизиология эндокринной системы / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диалект, 2001. – 336 с.
12. Лейкок Дж. Ф., Вайс П.Г. Основы эндок-ринологии / Пер. с англ. – М.: Медицина, 2000. – 504 с.
13. МакДермотт М. Секреты эндокриноло-гии. 2-е изд., исправ. и дополн. / Пер. с англ. – М.–СПб.: Бином – Невский Диа-лект, 2001. – 464 с.
14. Маркова И.В., Неженцев М.В. Фармако-логия. Учебник для студентов педиатри-ческих факультетов медицинских инсти-тутов. – СПб.: Сотис, 1994. – 455 с.
15. Михайлов И.Б. Настольная книга врача по клинической фармакологии. Рук-во для врачей. – СПб.: Фолиант, 2001. – 736 с.
16. Моисеев С.В. Производные сульфонил-мочевины и сердечно-сосудистая система // *Клин. фарм. тер.* – 2000. – т. 9, № 2. – С. 74-76.
17. Моругова Т.В. Современная инсулиноте-рапия. – Уфа, Здравоохранение Башкорто-стана, 2000. – 64 с.
18. Никонова Т.В., Смирнова О.М. Препара-ты инсулина и принципы инсулиноте-рапии // *Materia Medica* – 2000. - № 3-4. – С. 56-63.
19. Нил М.Дж. Наглядная фармакология. Пер с англ. / Под ред. М.А. Демидовой. – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 1999. – 104 с.
20. Окорочков А.Н. Лечение болезней внут-ренних органов: Практ. руководство. Т. 2. Лечение ревматических болезней. Лече-ние эндокринных болезней. Лечение бо-лезней почек. – Мн.: Выш. шк., Белмедк-нига, 1996. – 608 с.
21. Перспективы оральных лекарственных форм инсулина // *Фарматека.* – 1999. - № 4. – С. 31-32.
22. Практика инсулинотерапии / М. Бергер, Е.Г. Старостина, В. Йоргенс и др. – Springer. – 350 с.
23. Регистр лекарственных средств России. Энциклопедия лекарств. Выпуск 10. – М.: ООО «РЛС-2003», 2003. – 1438 с.
24. Сагоскар Р.С., Бандаркар С.Д. Фармако-логия и фармакотерапия: в 2-х т. Пер. с

- англ. – М.: Медицина, 1986. – Т.1 – 528 с., Т.2 – 432 с.
25. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России: Справочник. – М.: АстраФармСервис, 2003. – 1488 с.
  26. Уоткинс П. Дж Сахарный диабет / Пер с англ. – М.–СПб.: ЗАО Изд-во БИНОМ – Невский Диалект, 2000. – 96 с.
  27. Фармакотерапия. Клиническая фармакология. Пер с нем. / Под ред. Г. Фюльграффа, Д. Пальма. – Мн.: Беларусь, 1996. – 689 с.
  28. Харкевич Д.А. Фармакология: Учебник. – 7-е изд., перераб. и доп. – М.: ГЭОТАР МЕД, 2002. – 728 с.
  29. Эндокринология. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» / Под ред. Н. Лавина. Пер. с англ. – М.: Практика, 1999. – 1128 с.
  30. Ashcroft F., Reimann F. Современные представления о молекулярных механизмах действия производных сульфонилмочевины на  $K_{ATP}$ -каналы // Клин. фарм. тер. – 2001. – т. 10, № 2. – С. 65-69.
  31. Delerive P., Fruchart J.-C., Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor in inflammation control // J. Endocr. – 2001. – Vol. 169. – P. 453-459.
  32. Differential vasoactive effects of the insulin sensitizers rosiglitazone (BRL-49653) and troglitazone on human small arteries in vitro / A.B. Walker, E.K. Naderali, P.D. Chattington et al. // Diabetes. – 1998. – Vol. 47, № 5. – P. 810-814.
  33. Goodman & Gilman's: The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. / Ed. J.G. Hardman, L.E. Limbird. – McGraw-Hill, 2001. – 2148 p.
  34. Guay D.R.P. Repaglinide, a novel, short-acting hypoglycemic agent for type 2 diabetes mellitus // Pharmacotherapy. – 1998. – Vol. 18, № 6. – P. 1195-1204.
  35. Insulin administration // Diabetes Care. – 1999. – 22, Suppl. № 1. – P. 83-86.
  36. Integrated Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. / C. Page, M. Curtis, M Sutter et al. – Mosby International Ltd., 2002. – 671 p.
  37. McCarren M. Inhaled insulin advances // Diabet. Forecast. – 1998. – Vol. 51, № 9. – P. 43.
  38. Mycek M.J., Harvey R.A., Champe P.C. Lippincott's Illustrated Reviews: Pharmacology. 2<sup>nd</sup> ed. – J.B. Lippincott Co – Williams & Wilkins, 2000. – 514 p.
  39. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma is induced during differentiation of colon epithelium cells / A.-M. Lefebvre, B. Paulweber, L. Fajas // J. Endocrin. – 1999. – Vol. 162. – P. 331-340.
  40. Pharmacology. Lippincott's Review Series / Ed. C. Paradiso. – J.B. Lippincott Co, 1998. – 636 p.
  41. Sonksen P.H. Insulin, growth hormone and sport // J. Endocrin. – 2001. – Vol. 170. – P. 13-25.
  42. Stoelting R.K. Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice. 2<sup>nd</sup> ed. – J.B. Lippincott Co, 1991. – 872 p.
  43. Tripathi K.D. Essentials of Medical Pharmacology. 3<sup>rd</sup> ed. – Jaypee Brothers Medical Publishers Ltd, 1995. – 846 p.
  44. Variability of the metabolic effect of soluble insuline and the rapid-acting insuline aspart / L. Heinemann, C. Weyer, M. Rauhaus et al. // Diabetes Care. – 1998. – Vol. 21, № 11. – P. 1910-1914.
  45. Zubay G. Biochemistry: 3<sup>rd</sup> ed. – Wm. C. Brown Publishers, 1993. – 1024 p.

## SUMMARY

D. Razdzestvensky

**DRUGS OF PANCREATIC HORMONE AND ORAL HYPOGLICEMIC REMEDIES**  
The current data about mechanisms of action, pharmacological properties, potential therapeutic uses, adverse effects of insuline preparations and oral hypoglycemic agents are presented in the lecture.